

Docteur Raymond Dieuzaide

625

**Contribution à l'étude clinique
du phényléthylbarbiturate
de brucine**

PARIS
LIBRAIRIE LIPSCHUTZ
4, PLACE DE L'ODÉON
—
1938

**Contribution à l'étude clinique
du phényléthylbarbiturate
de brucine**

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Raymond DIEUZAIDE

Né le 11 Novembre 1908 à Lectoure (Gers)

**Contribution à l'étude clinique
du phényléthylbarbiturate
de brucine**

Président : M. CLERC, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LIPSCHUTZ

4, PLACE DE L'ODÉON

1938



AUX MEMOIRES

DU DOCTEUR MATHIEU DIEUZAIDE

mon arrière-grand-père

DU DOCTEUR ACHILLE DIEUZAIDE

ancien Interne des Hôpitaux de Paris

mon grand-père

DE MA MÈRE

*dont la tendresse et l'infinie bonté
ont laissé en moi un souvenir impérissable*

A MON PÈRE

LE DOCTEUR CHARLES DIEUZAIDE

*qui fut pour moi un exemple de droiture et de travail
et dont la noblesse de sentiments
me fut d'un précieux secours*

A MA FEMME

A MES JEUNES ENFANTS CHARLES ET FRANÇOISE

A MES SŒURS

A MON FRÈRE

en témoignage de mon affection



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CLERC

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de la Pitié

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse. En témoi-
gnage de notre respectueuse reconnais-
sance.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR H. BUSQUET

Professeur agrégé de la Faculté de Médecine

Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et nous a guidé dans la partie expé-
rimentale de ce modeste travail.*

*Qu'il trouve ici, avec tous nos remer-
ciements, l'expression de notre infinie
reconnaissance pour tous les conseils
qu'il nous a prodigués et pour le pré-
cieux encouragement dont il nous a fait
bénéficier.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE JOLIS

*En reconnaissance pour ses conseils
éclairés.*

A MON AMI

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE ESQUIROL

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

*En remerciement pour son aide précieuse
et en souvenir de nos années
d'études.*

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Messieurs les Professeurs :

ACHARD, Hôpital Beaujon

DUVAL, Hôpital de Vaugirard

GUILLAIN, Hôpital de la Salpêtrière

BRINDEAU, Hôpital Farnier

LEMIERRE, Hôpital Claude-Bernard

TERRIEN, Hôtel-Dieu

CLAUDE, Hôpital Sainte-Anne

LEMAITRE, Hôpital Lariboisière

Messieurs les Professeurs agrégés :

SÉZARY, Hôpital Saint-Louis

HERTZ-BOYER, Hôpital Lariboisière

Contribution à l'étude clinique du phényléthylbarbiturate de brucine

INTRODUCTION

C'est une modeste contribution au traitement de l'asthénie que nous nous proposons d'apporter dans notre travail.

Les conditions de la vie actuelle, le surmenage auquel la plupart des contemporains sont astreints, ont amené dans ces vingt dernières années, au cabinet du praticien, toute une foule de nouveaux malades; ce sont des amaigris, des fatigués, des déprimés physiquement autant que moralement.

L'un des signes les plus importants, pour lequel ces malades viennent le plus souvent consulter, est l'asthénie. Son degré est variable et elle se manifeste de diverses façons, que nous étudierons brièvement.

Son maximum d'intensité peut se situer le matin au réveil. Les malades ressentent une pesanteur de la tête, une paresse pour se mettre au travail, leur donnant l'impression que l'organisme ne s'est pas reposé des

fatigues de la veille et qu'un supplément de repos est nécessaire. Cet état va en se dissipant à mesure qu'avance la journée, pour réapparaître vers le soir et se continuer dans la nuit, réalisant le rythme paradoxal de Montarsat.

L'asthénie musculaire est très importante; elle s'expliquerait par la production incessante de produits dits curarisants, engendrés par l'activité du muscle et non neutralisés comme normalement.

La marche, même sur des distances courtes, cause une lassitude qui force souvent certains malades à s'asseoir. Ils ne peuvent soutenir longtemps la contraction de leurs muscles. Ils n'ont pas de réserve motrice et la réparation est trop lente.

L'hypotension est habituelle; l'anorexie est fréquente avec état saburral de la langue. Les troubles dyspeptiques sont souvent caractérisés par une dilatation gastrique, avec gêne marquée après les repas. C'est souvent pour ces symptômes que les patients viennent consulter et ils attribuent parfois leur fatigue au mauvais état de leur appareil digestif.

Le vertige est un accident fréquent sous forme d'accès de courte durée : c'est une sensation de déséquilibre qui s'apparente peut-être au vertige stomacal de Trouseau.

L'asthénie est également psychique, déterminant de la dépression cérébrale avec ralentissement du travail intellectuel et une fatigabilité rapide qui oblige le sujet à faire des pauses, sous peine de voir s'accroître les symptômes déjà décrits. L'attention diminue également et ne peut être longtemps soutenue.

Ces sujets non traités vont évoluer vers des états mélancoliques, superficiels chez les uns, plus accentués chez les autres, s'accompagnant de ce que les malades appellent leur tristesse habituelle, constituant chez d'autres le fond psychique sur lequel vont osciller de légères euphories.

Cet état sera de courte durée lors des convalescences de maladies graves; d'autres fois, sans causes définies, il s'accentuera, réalisant l'ébauche d'une maladie mentale.

Le caractère est véritablement troublé; le malade devient instable, il a de l'hyperexcitabilité nerveuse, signant en quelque sorte le mauvais fonctionnement de l'organisme.

Ce qui nous intéresse ici, c'est la faiblesse irritable des Bouveret, Brissaud, Maurice de Fleury. La forme d'asthénie dont nous étudions le traitement, c'est précisément l'épuisement qui s'allie à de l'excitation. Ce sont les asthéniques irritables, coléreux, les insomniques, ceux qui ne peuvent rien supporter et qui rendent à leur entourage la vie impossible.

Cette action nerveuse ne fait qu'accentuer leur dépression physique par le mauvais fonctionnement des divers appareils.

L'action du thérapeute a été bien souvent favorable, lorsque pour ces asthénies particulières, il a associé des stimulants et des calmants nervins; aussi on utilise des associations de bromures avec des phosphates, de barbiturique avec de la strychnine.

Cependant, il est apparu à MM. H. Busquet et Ch. Vischniac que l'action d'un corps stable, nettement défini,

réunissant les deux propriétés, aurait en thérapeutique un gros avantage en raison de sa constitution chimique.

La strychnine, grand médicament de l'insuffisance médullaire, se trouvait tout indiquée, à la condition de la combiner avec un barbiturique. Mais la grande toxicité de la strychnine ne permet pas d'administrer au malade une dose suffisante de son composé barbiturique pour que chacun de ses éléments puisse manifester son activité thérapeutique propre. Les auteurs ont eu alors l'idée de recourir à un alcaloïde voisin de la strychnine par sa nature chimique et par ses effets physiologiques, mais doué d'une toxicité beaucoup plus faible. Cet alcaloïde est la brucine. Au point de vue chimique, il n'est autre chose que la dimethoxy-strychnine et quant à son action physiologique elle est qualitativement la même que celle de la strychnine, mais à un degré plus faible.

En combinaison avec la phényléthylmalonylurée, la toxicité de la brucine est encore abaissée de trois fois, de sorte que, sous forme de cette nouvelle combinaison, la toxicité n'entre pour ainsi dire plus en ligne de compte aux doses thérapeutiques.

L'association dans la même molécule d'un alcaloïde et d'un dérivé barbiturique pour permettre l'utilisation simultanée des effets physiologiques différents a fait largement son chemin ces dernières années. Ainsi le diethylbarbiturate et le dipropylbarbiturate de quinine ont été réalisés par Merk de Darmstadt, le phényléthyl barbiturate de spartéine par F. et L. Mercier et le phényléthylbarbiturate de yohimbine par MM. H. Busquet et Ch. Vischniac.

Le nouveau venu est l'œuvre des mêmes auteurs.

I

Etude chimique

Dans ce chapitre nous allons étudier sommairement la brucine et la phényléthylmalonylurée ainsi que le phényléthylbarbiturate de brucine au point de vue physico-chimique.

α) LA BRUCINE

La brucine est un alcaloïde retiré pour la première fois en 1819 par Pelletier et Caventou de la fausse angusture (*Brucea dysenterica*) de laquelle elle tire son nom. On la trouve dans la noix vomique de Ceylan (*Strychnos nux vomica*) qui en contient 60 à 80 % des alcaloïdes totaux; dans la fève de Saint-Ignace et dans l'hoang-nan (écorce de *strychnos geulteriana*). Elle est, d'ailleurs, associée avec la strychnine dans ces diverses plantes.

La brucine cristallise en prismes droits à base rhomboïdale. Sa formule est :



Elle contient, par conséquent, 15,45 % d'eau.

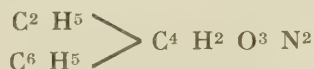
C'est une base tertiaire, levogyre, de saveur très amère. Peu soluble dans l'eau (une partie dans 850 d'eau froide ou dans 500 d'eau à 100°), elle se dissout facilement dans l'alcool à 90° et surtout dans le chloroforme.

Elle est, par contre, insoluble dans l'éther et les huiles grasses.

La brucine donne des sels bien cristallisés. Les deux sels parfois utilisés en thérapeutique sont le chlorhydrate $C^{23} H^{26} N^2 O^4$, HCl et le sulfate $(C^{23} H^{26} N^2 O^4)^2$, $SO^4 H^2$.

b) LA PHÉNYLÉTHYLMALONYLURÉE

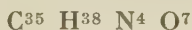
L'autre composant du phényléthylbarbiturate de brucine est la phényléthylmalonylurée. Sa formule est



C'est une poudre blanche, légèrement amère, à peine soluble dans l'eau, faiblement soluble dans les solvants organiques et les alcalis dilués.

c) LE PHÉNYLÉTHYLBARBITURATE DE BRUCINE

Le phényl éthyl barbiturate de brucine est un produit chimique défini, réalisé pour la première fois en 1937 par MM. H. Busquet et Ch. Vischniac. Sa formule est :



Il résulte de la combinaison d'une molécule de phényl éthyl malonylurée avec une molécule de brucine. Cristallisé dans l'alcool, il fournit des cristaux anhydres, blancs, fondant à 146°-148° au bloc Maquenne. Il est presque insoluble dans l'eau et dans l'éther, mais se dissout facilement dans l'alcool concentré et dans le chloroforme. Sa saveur est amère.

II

Etude pharmacodynamique

a) LA BRUCINE

La brucine, comme la strychnine, est un poison convulsivant; ce n'est pas par action sur le cerveau, les muscles ou les nerfs moteurs qu'elle détermine des convulsions, mais parce qu'elle agit sur la substance grise de la moelle dont elle exalte l'excitabilité réflexe. Il en résulte que les moindres excitations à ce centre provoquent des convulsions violentes, généralisées, susceptibles de céder au chloroforme.

Les différents auteurs qui ont étudié la brucine, Bricheteau, Pelletier, Andral, Trousseau lui confèrent une action qualitative analogue à celle de la strychnine, mais de cinq à vingt fois moins active.

Certains d'entre eux, en particulier Bricheteau, la préféraient à la strychnine, en raison de sa moindre toxicité, permettant une maniabilité plus grande. Ils pouvaient ainsi donner jusqu'à 75 centigrammes de brucine, sans observer d'intolérance.

Par injection intraveineuse, chez le chien, Reichert a fait les constatations suivantes :

1° La dose mortelle par kilo est de 8 milligrammes.

2° Des doses de brucine de 0 gr. 15 par kilo provoquent un état de prostration musculaire absolue; d'ail-

leurs, avec ces doses, la survie n'est possible que si on pratique la respiration artificielle,

4° Les nerfs moteurs sont simplement épuisés par la force et la durée des convulsions.

4° Le pouls est d'abord ralenti, puis accéléré et de nouveau ralenti. Le ralentissement du début dépend d'une stimulation de l'appareil inhibiteur du cœur, l'accélération de la dépression du même appareil; le nouveau ralentissement dépend de la dépression du ganglion moteur automatique du cœur.

5° La pression artérielle est d'abord diminuée, puis augmentée, puis diminuée.

6° La température du corps est augmentée.

7° L'hémoglobine est altérée; le sang ne peut s'oxygéner normalement.

Pour mémoire, signalons que les solutions de brucine possèdent des propriétés anesthésiantes sur les muqueuses avec des effets plus durables, moins certains que ceux de la cocaïne. Ainsi, elle soulage les douleurs du furoncle du conduit auditif (Burnett), elle fait disparaître la sensation piquante de l'huile de croton et calme les sensations prurigineuses de l'anus et de la vulve (T. May de Philadelphie).

Reichert a étudié les différences d'action entre la strychnine et la brucine et il est arrivé aux conclusions suivantes :

1° Chez le chien, la brucine est quatre fois moins toxique que la strychnine (1).

(1) Ces recherches déjà anciennes ne sont pas d'accord avec les données plus récentes, en particulier en ce qui concerne la toxicité respective de la brucine et de la strychnine.

2° La brucine est absorbée plus lentement et ses effets sont plus lents.

3° La brucine est quarante fois moins énergique comme convulsivant.

4° A forte dose, elle agit plus énergiquement sur les nerfs sensitifs.

5° Pendant la dernière période d'intoxication, les effets de la brucine sur la température du corps sont incertains, ceux de la strychnine constants.

Ces recherches démontrent que les effets physiologiques de la brucine et de la strychnine sont à peu près analogues. Les variations importantes sont surtout quantitatives plutôt que qualitatives.

b) LA PHÉNYLÉTHYLMALONYLURÉE

La phényléthylmalonylurée est un médicament très connu pour insister sur ses propriétés. Nous rappellerons seulement qu'elle exerce une action sédatrice sur l'écorce et les centres di-encéphaliques. Elle produit un sommeil calme et reposant, présentant les mêmes caractères que le sommeil physiologique, à savoir endormissement facile, durée suffisamment longue et état dispos au réveil.

D'après des travaux plus modernes, la toxicité de la brucine est considérablement plus faible que celle donnée par l'auteur (voir Joanin). Nos essais personnels nous ont montré que, chez le cobaye, la brucine pure est vingt fois moins toxique que la strychnine.

Son action sédative permet de l'utiliser aussi avec succès soit dans divers états d'agitation psychique, soit dans des crises convulsives comme celles de l'épilepsie.

c) Le PHÉNYLÉTHYLBARBITURATE
DE BRUCINE (2)

Nous avons pu réaliser cette étude grâce à l'obligeance de M. le professeur agrégé H. Busquet qui a bien voulu nous diriger dans nos travaux.

1° *Toxicité*

Chez le cobaye, par voie sous-cutanée, la dose de 0 gr. 20 par kilo provoque la mort en quatre heures, après convulsions. Chez ce même animal, le chlorhydrate de brucine tue à la dose de 0 gr. 05 par kilo. Si nous comparons les doses iso-bruciniques, avec le chlorhydrate d'une part, et le phényléthylbarbiturate de l'autre, nous constatons qu'avec le chlorhydrate la dose mortelle d'alcaloïde est de 0 gr. 05 et avec le dérivé barbiturique 0 gr. 12. Par conséquent, la toxicité de la brucine, combinée à la phényléthylmalonylurée, est au moins deux fois et demi plus faible que dans un sel ordinaire.

Chez le lapin, la dose mortelle par kilo est de 0 gr. 08

(2) Je tiens à exprimer ici ma reconnaissance aux Laboratoires Dausse qui ont bien voulu mettre à ma disposition toute la quantité de phényléthylbarbiturate de brucine cristallisé, qui m'a été nécessaire pour la présente étude.

par voie sous-cutanée, et de 0 gr. 01 par voie intraveineuse. Chez le chien, la toxicité, par voie intraveineuse, est du même ordre chez le lapin.

2° *Elimination*

Elle a été étudiée chez le cobaye. Nous avons déterminé à quel moment la brucine apparaît dans les urines. Pour rechercher l'alcaloïde, on alcalinise l'urine à l'ammoniaque et on l'épuise au chloroforme. La solution chloroformique est agitée avec de l'eau faiblement chlorhydrique, laquelle, après filtration, est essayée par les réactifs généraux des alcaloïdes.

Par cette méthode on constate que l'élimination commence au bout de 6 ou 7 heures. Elle continue encore 36 heures après l'agitation et devient complète au bout de la troisième journée.

3° *Action locale*

Le phényléthylbarbiturate de brucine, en solution à 2 % dans l'alcool à 30°, injecté sous la peau du lapin, à la dose de 0 gr. 04 par kilo, ne produit ni rougeur, ni infiltration, ni mouvements défensifs traduisant une douleur.

4° *Action nerveuse*

Chez la grenouille, par voie sous-cutanée, le médicament provoque des convulsions à la dose de 0 gr. 001. Chez le cobaye, avec 0 gr. 15 par kilo, on voit apparaître des convulsions. Avec la brucine seule, elles se manifestent déjà avec une dose d'alcaloïde deux fois plus fai-

ble, environ 0 gr. 05 par kilo. Chez le lapin, le phényl éthylbarbiturate de brucine est convulsivant à la dose de 0 gr. 04 par kilo.

Chez le chien, avec 0 gr. 002 par kilo, par voie intraveineuse, on obtient des convulsions.

L'origine de ces phénomènes tétaniques est facile à déterminer chez la grenouille. Comme on pouvait le prévoir d'après nos connaissances sur la strychnine et la brucine, on observe les convulsions après section sous-bulbaire de la moelle. D'autre part elles n'apparaissent pas quand celle-ci est détruite; leur origine est donc exclusivement médullaire.

Après la phase tétanique, les sels de strychnine et de brucine provoquent, comme on le sait, une pseudo-curarisation. Avec le phényléthylbarbiturate de brucine, on observe, après la période d'accidents convulsifs, une phase de paralysie, mais l'excitation du nerf provoque toujours une contraction du muscle. La pseudo-curarisation n'est donc pas totale.

Enfin, au bout de quelques heures, la phase de paralysie se termine, les convulsions réapparaissent, puis diminuent d'intensité et les mouvements deviennent normaux.

5° *Action cardio-vasculaire*

Chez le chien, par voie sous-cutanée, le produit n'exerce aucun effet ni sur la pression, ni sur le cœur.

Par voie intraveineuse, la dose de 0 gr. 0002 est à peu près inactive (fig. 1); celle de 0 gr. 001 par kilo provoque une chute de pression passagère, qui s'observe, d'ailleurs également, avec la brucine seule.

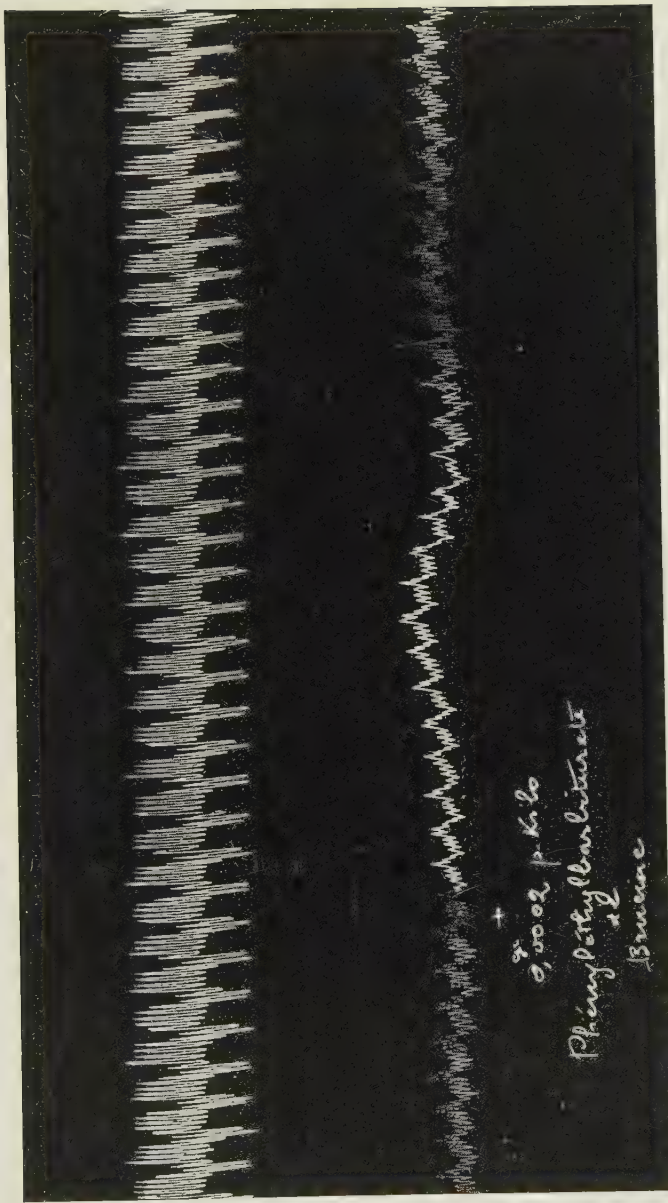


Fig. 1

Action cardiovasculaire, chez le chien, à thorax ouvert et soumis à la respiration artificielle.

1ère ligne. - Tracé du ventricule.

2ème ligne. - Tracé de la pression carotidienne.

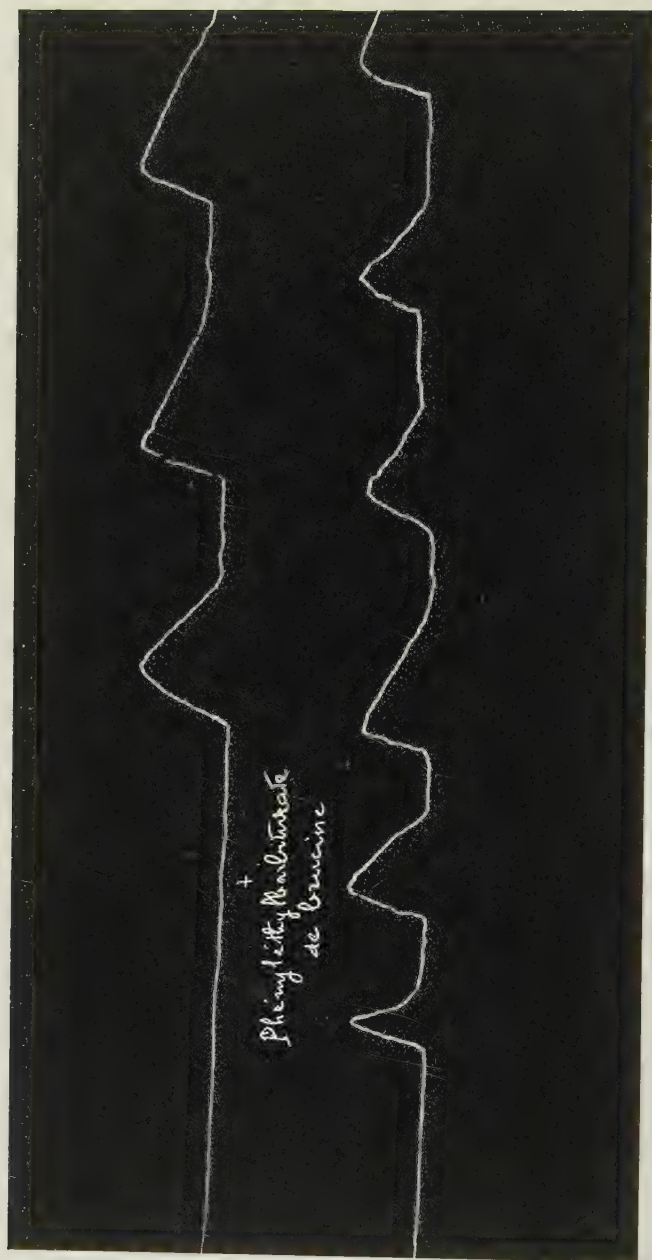


Fig. 2

Action sur le muscle de sangsue, entretenu en survie dans le liquide de Ringer.

En + , on instille dans le liquide le phénylithylbarbiturate à la proportion de 0 gr. 05 pour 100.

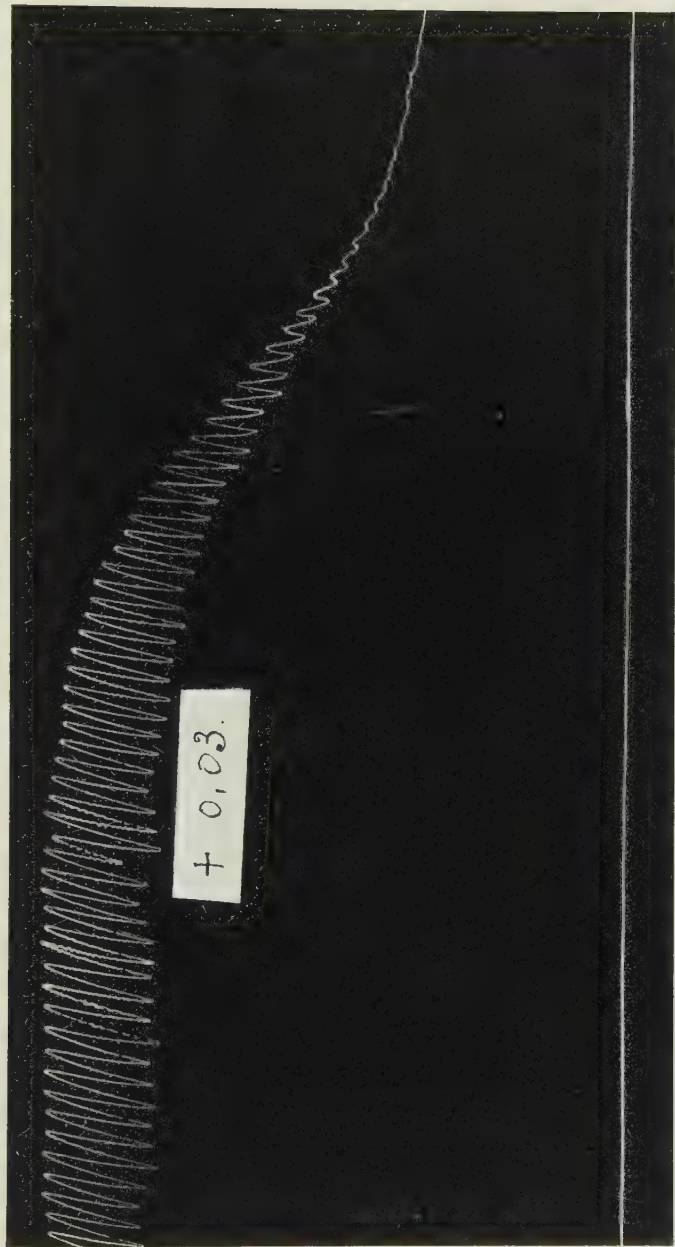


Fig. 3

Action sur l'intestin isolé de lapin, entretenu en survie dans le liquide de Tyrode.

En +, instillation de phénylthylbarbiturate de brucine, à la proportion de 0 gr. 03 pour 100.

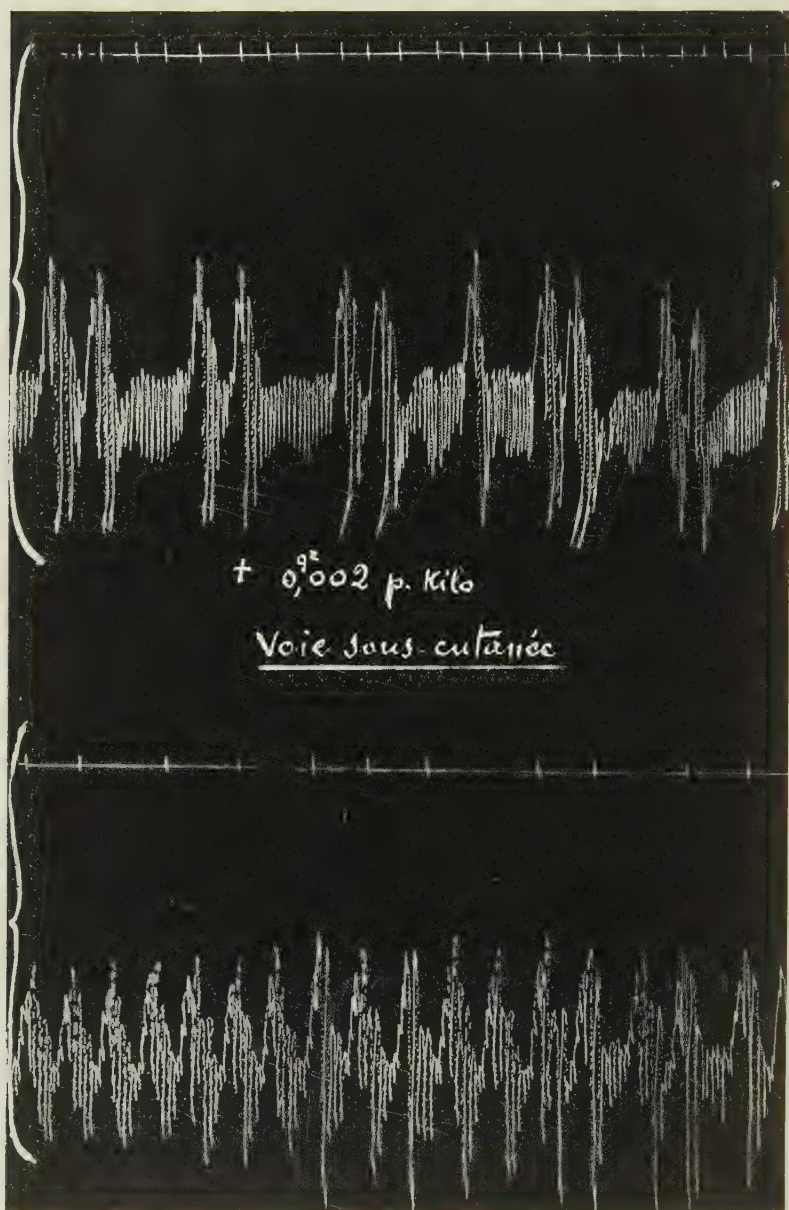


Fig. 4

Action sur la sécrétion urinaire, chez le chien.

1^{ère} et 3^{ème} lignes, sécrétion urinaire inscrite par la méthode rhéographique.

3^{ème} et 4^{ème} lignes, pression artérielle.

6° *Action musculaire*

Sur le gastrocnémien de grenouille, l'excitabilité n'est pas sensiblement modifiée, même par des fortes doses de médicament.

Sur le muscle de sangsue, qui, on le sait, reste immobile dans le liquide de Ringer, le phényléthylbarbiturate de brucine fait apparaître un rythme assez régulier, à la dose de 0 gr. 05 p. 100 de liquide nutritif. La fréquence des contractions est de quatre ou cinq à la minute (fig. 2).

7° *Action sur l'intestin et sur l'utérus isolés*

Par addition de 0 gr. 03 de médicament à 100 de liquide de Tyrode, on constate l'arrêt des contractions d'un fragment d'intestin de lapin, entretenu en survie et dont on inscrit les mouvements par la méthode de Magnus (fig. 3).

Sur l'utérus de femelle vierge, le produit exerce une action hypotonique. La brucine (base) se comporte à peu près de la même manière sur ces deux organes. Il convient de signaler que l'acide phényl éthyl barbiturique seul, à des doses correspondantes, est sans effet sur l'intestin.

8° *Action sur la sécrétion urinaire*

Chez le cobaye, le lapin et le chien (fig. 4), par voie sous-cutanée et à forte dose, la sécrétion urinaire est diminuée pendant les premières heures qui suivent l'injection, mais celle-ci ne tarde pas à redevenir normale.

Chez l'homme, par voie buccale, la diurèse n'est pas influencée.

9° *Etude d'actions diverses*

Le médicament ne modifie pas le rythme respiratoire, tout au moins par voie digestive ou sous-cutanée. Par voie intraveineuse, immédiatement après l'injection, la respiration est un peu accélérée; mais elle ne tarde pas à reprendre sa fréquence primitive.

Les actes digestifs, l'appétit et la nutrition des lapins et cobayes soumis à des doses moyennes de phényléthyl-barbiturate de brucine ne paraissent pas influencés.

III

Etude clinique du phényléthylbarbiturate de brucine

En raison de la faible toxicité de la brucine, on pouvait théoriquement prévoir que le phényléthylbarbiturate de cet alcaloïde pouvait être administré, chez l'homme, à la dose de plusieurs centigrammes. Dans nos premiers essais, nous avons adopté une posologie prudente, qui nous a montré l'inefficacité des doses quotidiennes inférieures à 0 gr. 02. L'action thérapeutique commence nettement à se manifester avec 0 gr. 03.

Ces doses, chez beaucoup de sujets, peuvent être avantageusement augmentées et portées à 0 gr. 06 par jour, en prises réfractées. Ce n'est, d'ailleurs, pas là une dose limite, puisqu'elle ne correspond, approximativement, qu'à 0 gr. 036 de brucine et 0 gr. 024 de malonylurée, et on sait que ces deux substances peuvent être prescrites en quantités considérablement supérieures. Nous rappelons à cet égard que l'administration de 0 gr. 05 de brucine en une seule fois est considérée comme étant sans inconvénient (P. Lebeau et C. Courtois).

On trouve même indiquées, dans la littérature pharmacologique, des doses de 0 gr. 10 en une seule fois et, par jour, 0 gr. 30 d'après Tabuteau, 0 gr. 75 d'après

Joanin et même 0 gr. 90 d'après Livon. Cette posologie nous paraît assurément exagérée, mais elle est de nature à tranquilliser le praticien sur les quantités de trois à quatre centigrammes de brucine contenues dans les doses quotidiennes du médicament. D'ailleurs, si minimales qu'elles soient, celles-ci sont suffisantes pour provoquer les effets toniques et sédatifs que la constitution chimique du produit faisait théoriquement prévoir.

EXPOSÉ DES OBSERVATIONS

Nous avons étudié les effets cliniques du phényléthylbarbiturate de brucine chez les malades des consultations de plusieurs médecins de Gascogne, que je remercie particulièrement pour leurs conseils éclairés et pour la collaboration qu'ils ont apportée à l'étude clinique du médicament.

Nos observations se rapportent à toute une série d'asthénies :

- post-grippales;
- avec albuminurie;
- avec insuffisance surrénale ancienne;
- neurasthéniques;
- cancéreuses;
- postopératoires.

Dans ces deux dernières, en particulier, les phénomènes douloureux se trouvaient au premier plan. Enfin quelques malades se sont présentés à nous sans que l'origine de leur asthénie ait pu être décelée.

Nous avons classé les diverses observations en deux groupes : l'un où les résultats ont été réellement satisfaisants, l'autre, plus réduit, où le traitement ne paraît pas avoir produit l'action thérapeutique voulue. Nous avons utilisé le phényléthylbarbiturate de brucine en pilules dosées chacune à un centigramme de médicament et parfois à un centigramme et demi.

A. *RESULTATS POSITIFS*

OBSERVATION I

Mme S..., 32 ans, habituellement en bonne santé, souffre depuis son dernier accouchement de troubles dyspeptiques avec constipation et anémie. L'appétit est assez bon. Elle se plaint de céphalées fréquentes et est sujette à des insomnies. Le matin, elle se lève aussi fatiguée que lorsqu'elle se couche.

Aucune médication ne l'améliore.

Le 10 avril, nous lui donnons du phényléthylbarbiturate de brucine, qu'elle prend à raison de deux pilules le matin et deux le soir, c'est-à-dire 4 centigrammes de médicament par jour.

Au sixième jour nous la revoyons et elle nous dit qu'elle est très améliorée. Elle dort mieux, souffre moins de la tête, se sent disposée au travail.

OBSERVATION II

Mme T..., d'origine italienne, 34 ans, se présente à la consultation pour anémie importante. Elle a eu cinq

grossesses normales très rapprochées; elle est sujette aux bronchites; elle se plaint également de douleurs vertébrales au niveau de la première lombaire. Une radiographie ne révèle pas de lésion osseuse.

Elle a pris, durant deux semaines, une pilule de phényléthylbarbiturate de brucine, le matin, à midi et le soir. Elle s'est trouvée améliorée dès le quatrième jour. L'appétit a été meilleur, elle a augmenté de poids, son teint est plus coloré; elle a pu se remettre au travail.

Après un mois, elle revient, l'amélioration s'est maintenue; elle demande, de peur de retomber malade, à continuer le traitement.

OBSERVATION III

M. L..., 26 ans, agriculteur, mauvais antécédents héréditaires; lui-même a eu une enfance malade. Cependant, il a l'apparence robuste. Cet hiver, il a eu la grippe, qui n'a pas été grave; il est resté alité peu de temps, mais, depuis, il est d'une anémie et d'une faiblesse telle qu'il lui est impossible de travailler.

Rien d'anormal du côté pulmonaire, mais il a de la dyspnée d'effort et des sueurs nocturnes. L'anorexie est à peu près complète, son teint est blafard, l'amaigrissement est marqué.

Pour combattre cette asthénie, on prescrit trois pilules de phényléthylbarbiturate de brucine par jour : le matin, à midi et le soir. Après une semaine de traitement, il a repris son travail et se trouve complètement rétabli.

OBSERVATION IV

Mme P..., 40 ans, souffre d'anémie et de troubles psychiques remontant à plusieurs années.

Elle a vu une foule de médecins et pris toutes sortes de médicaments. Elle a des idées noires, désespère de guérir.

On prescrit les pilules de phényléthylbarbiturate de brucine, à raison de trois par jour. Au bout de quinze jours, la malade vient dire que son état psychique est nettement amélioré; elle ajoute que certaines médications nouvelles lui font du bien, mais que l'amélioration ne dure pas.

Cependant, un mois après, l'amélioration persiste.

OBSERVATION V

M. A..., âgé de 65 ans, est atteint d'un cancer du rectum, que l'examen révèle inextirpable. On pratique, à cause d'une occlusion imminente, un anus artificiel.

Le malade est très épuisé; son amaigrissement est extrême; les douleurs d'envahissement l'empêchent de prendre tout repos, il ne peut dormir : ce qui engendre, chez ce grand malade, un malaise intolérable.

On donne le phényléthylbarbiturate de brucine à la dose de quatre pilules par jour, deux le matin, deux le soir.

Au bout de quelques jours, on observe une grande

amélioration : le sommeil est revenu, l'appétit devient meilleur, le malade engraisse et un état d'euphorie particulièrement intéressant se constitue.

OBSERVATION VI

M. R..., 74 ans, est hospitalisé pour des hématuries importantes compliquées de douleurs lombaires non calmées par les stupéfiants.

L'examen révèle un cancer du rein, inopérable en raison du grand âge du malade.

Nous lui administrons quatre centigrammes de phényléthylbarbiturate de brucine en pilules à répartir en deux prises, matin et soir.

On note, après une semaine de traitement, une amélioration considérable du syndrome douloureux.

OBSERVATION VII

Nous avons voulu faire l'essai du phényléthylbarbiturate de brucine chez les opérés récents, à la place d'une préparation à base de morphine et scopolamine. Nos recherches ont porté sur six malades.

Nous avons constaté que le médicament, à la dose de deux pilules le matin et deux le soir, a permis le sommeil, a diminué la douleur opératoire et a agi en tant que stimulant.

Nos opérés recouvraient leurs forces plus rapidement et, du côté opératoire, nous avons observé une cicatriza-

tion supérieure à celle des opérés que nous traitions suivant les procédés habituels.

OBSERVATION VIII

Mlle G. Can..., 40 ans, vient consulter pour fatigue générale accompagnée d'insomnie déjà ancienne, caractérisée par des réveils fréquents avec impossibilité de prendre le moindre repos.

Son asthénie se traduit par un manque de volonté devant le travail; pour se promener, ce qui habituellement est un plaisir, devient pour elle une corvée.

On donne le phényléthylbarbiturate de brucine à la dose de deux pilules par jour, une le matin, une le soir. Ce traitement est suivi une dizaine de jours. L'action thérapeutique est excellente, la malade avoue que depuis vingt ans elle n'avait pu dormir normalement et que maintenant son sommeil est bon. Il n'est plus coupé par des réveils, ni troublé par des cauchemars.

Elle trouve plus de fermeté morale pour surmonter sa fatigue.

Pendant le traitement, elle a eu l'impression de prendre un somnifère, sans cependant en éprouver le moindre ennui.

OBSERVATION IX

Mme M... de T..., 52 ans, a eu une ménopause très déprimante et elle est sujette au mauvais fonctionnement du foie.

Nous la voyons le 10 décembre : elle souffre de douleurs occipitales. Sa langue est saburrale. La fièvre est peu élevée. Une médication calmante appropriée permet la sédation de ces symptômes.

Mais depuis elle n'a pu se rétablir complètement et au mois de mars, elle a une forte asthénie et se trouve légèrement amaigrie. De plus, elle ne peut dormir, presque toutes les nuits elle a des cauchemars. Ses urines sont normales.

Nous lui donnons du phényléthylbarbiturate de brucine à la dose de trois centigrammes par jour à prendre en trois fois.

En peu de jours l'appétit est revenu et elle se sent complètement rétablie.

OBSERVATION X

M. Dos..., 31 ans, vient nous trouver le 18 février, se plaignant de fatigue générale.

Au mois de décembre il a eu une grippe légère, son pouls était à 100; mais il a été vite rétabli.

Il y a dix ans il a eu un rhumatisme fébrile qui lui a laissé une légère albuminurie.

Au moment de l'examen, le malade ne semble pas amaigri, mais il lui est impossible de faire le moindre travail. De plus, depuis quelques jours, il a un léger tremblement des mains. L'examen des urines révèle la présence d'albumine.

On administre une pilule le matin, une à midi et une le soir, de phényléthylbarbiturate de brucine.

Le 25 mars, l'amélioration est manifeste. Les tremblements ont disparu. Mais l'albuminurie légère persiste.

OBSERVATION XI

Mme Maz..., 31 ans.

C'est une femme névropathe, qui ayant fait une chute sévère avec fracture de côté, a gardé, depuis son accident, une impressionnabilité excessive.

Toute une série de préoccupations ont aggravé son état cérébral : elle a des hallucinations depuis quelque temps, des rêves qui durent deux jours.

L'examen des urines, le 15 février, montre la présence de 0 gr. 40 d'albumine par litre.

Ses troubles nerveux ont fortement retenti sur son organisme, elle est d'une grande faiblesse; elle ne peut rien faire.

On lui fait prendre quatre centigrammes de phényl éthylbarbiturate de brucine, en pilules, deux le matin et deux le soir.

Le 21 février elle revient. Elle se trouve très améliorée, l'appétit est revenu; ses vertiges ont disparu, elle n'a plus d'hallucinations.

L'examen des urines ne révèle plus la présence d'albumine.

OBSERVATION XII

M. Puj..., 27 ans, ouvrier d'usine, vient dans notre cabinet pour grosse dépression nerveuse.

Il y a quatre ans, une fièvre typhoïde lui a laissé un foie insuffisant.

Le 2 avril, il a des troubles de congestion hépatique avec 39° et des vomissements.

Un traitement approprié calme en cinq jours ces accidents, mais à la suite apparaît une asthénie profonde, avec signes d'épuisement cérébral. Le malade, quoique sans fièvre, est incapable du moindre effort intellectuel, de la moindre attention pour la lecture; de plus, sa mémoire est défaillante.

Tout en continuant le traitement de l'insuffisance hépatique, on lui ordonne, le 9 mai, trois pilules par jour de phényléthylbarbiturate de brucine.

Le 15 mai, le malade a constaté un retour de sa force nerveuse et, ce qui l'a le plus frappé, c'est qu'il est de nouveau capable de fixer son attention et qu'il a pu recommencer des travaux d'étude de mécanique, sans ressentir la moindre fatigue intellectuelle.

Il continue le traitement par le médicament.

OBSERVATION XIII

M. Fig..., 44 ans, ouvrier d'usine, vient dans notre cabinet pour faiblesse générale.

Cette dernière est assez récente : le malade a eu, il y a un mois, une légère grippe, qui l'a fort abattu.

Il est vrai qu'il n'est pas robuste. Il a été souvent mis en observation : on soupçonnait à ce moment une atteinte bacillaire.

De plus, il se plaint de troubles dyspeptiques. Il est sans force, sans énergie.

Le 21 mars, nous lui faisons prendre du phényléthylbarbiturate de brucine, à la dose de trois centigrammes par jour, à répartir dans la journée.

Au bout d'une semaine, nous le revoyons : il est considérablement amélioré, il travaille et trouve que l'effet tonique du médicament a été très net.

OBSERVATION XIV

Mlle A. S..., 16 ans, élève de lycée, est obligée de cesser ses études, à cause d'une forte dépression nerveuse.

Depuis quinze jours, elle se trouve fatiguée, épuisée par le moindre effort; elle se plaint de douleurs précordiales.

A l'examen, on ne trouve aucune lésion organique, en particulier du cœur, malgré les dires de la malade, qui croit avoir une maladie du cœur.

La malade a un appétit médiocre.

Elle est d'une grande émotivité, le moindre bruit la fait sursauter et augmente ses douleurs précordiales. Un jour, à la suite d'une émotion, elle a une crise nerveuse, crise de larmes avec des cris, elle prévoyait sa mort prochaine.

Elle n'est cependant pas insomniaque.

Une pilule de phényléthylbarbiturate de brucine lui est ordonnée, matin et soir.

Au bout de quelques jours, la malade se trouve mieux,

les douleurs précordiales ont disparu, l'appétit devient meilleur. Son activité n'est pas revenue normale, mais, dans ce court espace de temps, l'amélioration a été très nette.

OBSERVATION XV

M. Tra..., 72 ans, agriculteur, se présente avec des plaques de mélanodermie sur les bras et se plaint de grande faiblesse, surtout musculaire.

Depuis de nombreuses années, le malade souffre d'une insuffisance surrénale légère, qui lui a occasionné toute une série de troubles.

En 1929, il a une crise de diarrhée importante, avec glaires et grosse asthénie; à cette époque il a des plaques de mélanodermie sur les bras et au pli de l'aîne.

Le foie est gros, débordant les fausses côtes; on trouve une ascite libre légère.

En 1930, l'ascite est devenue plus abondante. La peau du malade est pigmentée; l'asthénie persiste; le pouls est rapide.

En 1932, le ventre est ballonné, l'ascite semble diminuer, mais le malade se plaint de démangeaisons.

En 1934, les plaques de mélanodermie ont diminué, le niveau de l'ascite monte à l'ombilic; quelques troubles de la vue apparaissent, mais ne durent pas.

En 1935, il se produit une certaine incoordination et la sensation de fourmillement dans le bras gauche.

En 1937, la main gauche est devenue inhabile, le pied est un peu traînant; les plaques de mélanodermie persistent.

En mars 1938, le malade est toujours très asthénique, il a une grande faiblesse musculaire, à gauche surtout.

Ces diverses manifestations ont été atténuées par l'ingestion continue d'extrait surrénal, associé parfois à des préparations à base de noix vomique.

Le 18 mars 1938, on lui prescrit le phényléthylbarbiturate de brucine, à la dose de quatre pilules, deux le matin, deux le soir.

Après une semaine de traitement, le malade se trouve mieux, il a plus de force et sa faiblesse musculaire à gauche a beaucoup diminué.

OBSERVATION XVI

Mme Du..., 25 ans, employée, se plaint de fatigue générale qu'elle attribue au surmenage auquel elle est astreinte.

Elle a des insomnies fréquentes, ne trouve aucun plaisir au travail et arrive à ne pouvoir rien supporter.

On donne deux pilules, une le matin, une le soir, de phényléthylbarbiturate de brucine.

Au bout de huit jours, la malade vient nous dire qu'elle va mieux, son appétit surtout est bien meilleur.

OBSERVATION XVII

Mlle Mar..., 25 ans, nous appelle pour faiblesse générale consécutive à un épisode grippal.

La malade est pâle, très amaigrie, incapable du moindre effort. Elle ne souffre pas, elle dort bien.

On administre le phényléthylbarbiturate de brucine à la dose de trois pilules par jour en trois fois.

Au bout de quelques jours, nous revoyons la malade en parfaite santé, complètement guérie.

B. *RESULTATS NEGATIFS*

OBSERVATION I

M. Du..., 60 ans, se plaint de fatigue générale. Depuis des années son travail est intensif et préoccupant; aussi est-il très déprimé physiquement; il ne peut rien supporter; il s'emporte facilement pour un motif futile; la nuit, il dort mal et se réveille constamment.

L'appétit est conservé, mais la constipation est opiniâtre.

Nous donnons le phényléthylbarbiturate de brucine à la dose de deux centigrammes par jour, une pilule le matin, une le soir.

Après une dizaine de jours de traitement, nous le revoyons : il n'a pas éprouvé d'amélioration.

Cependant le médicament a été mieux toléré que la préparation strychnine-phényl-éthyl malonylurée qu'on lui avait ordonnée précédemment.

L'association strychnine-phényl-éthyl malonylurée lui occasionnait des crampes nocturnes, douloureuses, fréquentes et importantes, au point qu'il avait dû cesser le traitement. Cet inconvénient ne se produit pas avec le dérivé barbiturique de la brucine.

OBSERVATION II

Mme Ru..., 45 ans, sans profession.

C'est une mélancolique, une solitaire qui n'est heureuse qu'en dehors de la société, vivant avec ses propres pensées.

Elle est venue consulter, le 28 mars, parce que la solitude finissait par lui peser : elle demandait un médicament pour retrouver le courage de fréquenter ses amis.

Depuis sa ménopause, il y a un an, son caractère a beaucoup changé.

Son état général n'est pas excellent, mais il semble que la malade a toujours été souffrante.

On prescrit deux centigrammes de phényléthylbarbiturate de brucine, à prendre avant les deux principaux repas, pendant dix jours.

La malade n'a pas été satisfaite du traitement.

A la dose employée, le phényléthylbarbiturate de brucine n'a pas atténué les phénomènes nerveux, peut-être trop anciens.

OBSERVATION III

M. Car..., 25 ans, vient nous trouver pour asthénie légère.

Depuis un mois environ, il a une sorte d'incapacité de travail.

De plus, il a des idées fixes, il ne se trouve pas heureux, il serait enclin à la mélancolie.

Cependant l'appétit est bon, il n'a pas maigri, ni interrompu sa profession.

Nous lui donnons le phényléthylbarbiturate de brucine à la dose de deux pilules par jour, à prendre en deux fois.

Au bout de huit jours, le malade vient nous dire qu'il n'est pas amélioré, mais il ajoute qu'il n'a pas pris régulièrement le médicament, restant parfois un ou deux jours sans rien prendre.

OBSERVATION IV

M. Duc..., 34 ans, agriculteur, présente des stigmates d'éthylisme; son foie est gros, il déborde les fausses côtes de trois centimètres. Il a un tremblement net des mains, des varicosités aux pommettes et un œdème assez important des paupières.

Depuis trois mois, sans épisode aigu, il se trouve très fatigué.

Il est, en même temps, irritable, insomniaque; ceci est lié sans doute à la consommation exagérée de vin; il avoue en boire trois litres par jour.

On administre le phényléthylbarbiturate de brucine à la dose de trois pilules par jour, le matin, à midi et le soir.

Nous ne pouvons pas affirmer une amélioration de son asthénie ni sédation de ses phénomènes nerveux, le malade paraissant toujours être dans le même état.

OBSERVATIONS V et VI

Chez deux convalescents de grippe, à qui nous avons donné le phényléthylbarbiturate de brucine à la dose

de trois pilules par jour, les résultats n'ont pas été nets et nous n'avons pas pu constater une action thérapeutique favorable.

En résumé, le phényléthylbarbiturate de brucine, dont nous avons étudié l'action thérapeutique sur 27 malades, nous a donné, dans l'ensemble, des résultats heureux, parfois même imprévus.

L'action tonifiante de la brucine a pu se manifester avec plus d'intensité, grâce à la sédation des phénomènes nerveux ou douloureux. Ainsi, des cancéreux inopérables ont pu dormir et voir leur état s'améliorer, provisoirement du moins; des récents opérés ont pu reprendre leurs forces plus rapidement. D'autres, des insomniaques en particulier, ont retrouvé une vie normale.

Cependant, dans quelques cas, l'effet thérapeutique du médicament a été douteux, soit que, par négligence ou par les obligations de leurs professions, certains malades aient suivi le traitement irrégulièrement, soit aussi que nous ayons ordonné des doses insuffisantes (2 à 3 centigrammes par jour). En effet, lorsque nous avons donné 4 à 5 centigrammes par jour, nous n'avons pas enregistré d'insuccès.

Plusieurs fois, les malades sont venus nous trouver, nous demandant de refaire le traitement pour maintenir leur amélioration.

Nous n'avons jamais observé la moindre intolérance et, en particulier, jamais de phénomènes de strychnisme.

Certains malades, chez qui l'asthénie se présentait sans phénomènes d'excitabilité, ont été favorablement influencés par le phényléthylbarbiturate de brucine, ce qui montre que l'action sédative du médicament ne fait courir aux sujets traités aucun risque de dépression.

IV

Posologie et mode d'emploi

Le phényléthylbarbiturate de brucine s'administre sous la forme de pilules dosées à 0 gr. 015; chaque pilule correspond environ à 9 milligrammes de brucine et à 6 milligrammes de phényl-éthyl-malonylurée.

Contre les asthénies légères, on prescrit une pilule avant chacun des trois repas.

Contre les asthénies très marquées, en particulier contre l'asthénie des cancéreux, on prescrit 6 pilules par jours, 2 avant chaque repas.

Nous n'avons pas utilisé la voie parentérale; cependant, d'après les recherches pharmoco-dynamiques, il semble qu'elle soit possible et sans danger.

Conclusions

1° L'asthénie s'accompagne souvent de nervosisme exagéré et, pour lutter contre cet état de faiblesse irritable, les thérapeutes prescrivent parfois des mélanges médicamenteux où figurent des toniques et des sédatifs.

2° Le phényléthylbarbiturate de brucine, corps chimique défini, paraît capable, par sa constitution, de procurer à lui seul le double résultat que nécessite le traitement de l'asthénie avec hyper-excitabilité nerveuse.

3° Ce corps nouveau a pour caractéristique pharmacodynamique d'être, à dose égale d'alcaloïde, deux fois et demi moins toxique que la brucine, qui elle-même est vingt fois moins toxique que la strychnine; le produit a un pouvoir convulsivant faible et il n'est pas curarisant.

4° Chez les sujets en état de faiblesse irritable, il exerce une action dynamogénique et apaisante. Dans certains cas, il paraît se comporter comme analgésique; cette particularité, déjà signalée pour la brucine, mérite des recherches complémentaires.

5° Le phényléthylbarbiturate de brucine s'administre à la dose quotidienne de 3 à 6 centigrammes, en trois prises, avant les repas. Cette posologie, même largement dépassée, ne fait courir au malade aucun risque de strychnisme.

Bibliographie

- BÉRIEL. — Barbiturisme aigu et chronique, *La clinique*, janvier 1938.
- BIRACZEWSKI J. et Zbizewski Z. — Ueber die roten Körper des Brucins, *Bull. international de l'Acad. d. Sc. de Cracovie*, 1911, A., 464-469.
- T. L. BRUNTON. — On the physiological action of brucine and bromostychnine. *J. Chem. Soc.*, Lond., 1885, XLVII, 143.
- BURNETT. — Emploi de la brucine comme anesthésique, *Bull. thérap.*, 1866, T. 111, p. 38.
- H. BUSQUET. — Les hypnotiques modernes. Les ureïdes. *La médecine*, août 1924.
- H. BUSQUET et Ch. VISCHNIAC. — Action phamaco-dynamique du phényl éthyl barbiturate de Yohimbine. *Bull. Soc. Thérap.*, mars 1935.
- H. BUSQUET et Ch. VISCHNIAC. — Le phényléthylbarbiturate de brucine, *Société de Thérapeutique*, séance du 8 juin 1938.
- M. CHAMBON et C. SALUSSOLA. — Action de la brucine sur le muscle et le nerf moteur de la grenouille. *C. R. Soc. de Biol.*, T. 110, p.p. 313-316, 1932.
- M. CHAMBON et C. SALUSSOLA. — Action comparée de la strychnine et de la brucine sur la fatigue du muscle. *C. R. Soc. de Biol.*, T. 114, pp. 633-635, 1933.
- CARNOT et TIFFENEAU. — Sur un nouvel hypnotique de la série barbiturique. *C. R. Ac. Sc.*, juillet 1922.
- A. GORIS, L. LACHAISE. — Sur l'action phylactique de la brucine vis-à-vis de la stychnine. *C. R. Ac. Sc.*, T. 184, 1091-1093, 1927.
- GUBLER. — La brucine. Commentaires thérapeutiques du codex, 1868, p. 121.
- GUBLER. — Transformation de la brucine en strychnine. *Journ. Thérap.*, 1876, p. 280.

- GUBLER. — Action de la brucine sur les nerfs moteurs. *Journ. Thérap.*, 1879, p. 955.
- W. JONES. — The Application of the Kjeldahl method to compoundo o fbrucine, with reference tothe brucine salt of a nerv nucleotide. *J. Pharm. and exper. Therap.*, Balt., 1919-1920. XIV, 489-493.
- JOANIN. — *Strychnine et strychnées*, Paris, 1916, p. 47.
- L. LAUNOY, P. NICOLLE. — Action de la brucine sur le cœur « in situ » du lapin, *Bull. des Sciences Phar.*, n° 5, mai 1930.
- P. LEBEAU, C. COURTOIS. — *Traité de Pharmacie chimique*, T. II, p. 906.
- LEPELLETIER. — Effets physiologiques et thérapeutiques de la brucine, *Bull. Thérap.*, 1851, T. 40, p. 134.
- LÆPER. — *Thérapeutique médicale*. Système nerveux, 1935, T. 8, pp. 45, 223.
- MAILLARD et RENARD. — Un nouveau traitement de l'Epilepsie. *Presse Médic.*, 11 mars 1925.
- MANQUAT. — La brucine, *Traité de Thérapeutique*, 1900, p. 638.
- T. MAY. — De l'action anesthésique locale de la brucine et de la theine. *Bull. Thérap.*, 1887, T. 112, p. 44.
- F. MERCIER et L. J. MERCIER. — Sur les combinaisons de la spartéine et des acides substitués cycliques. *C. R. Ac. Sc.*, 23 octobre 1933, p. 941.
- NARESI. — Propriétés antiseptiques des sels de strychnine et de brucine. *Bull. Thérap.*, 1893, T. 105, p. 287.
- REICHERT. — Etudes comparatives des effets phisiologiques de la brucine et de la strychnine, *Bull. Thérap.*, 1893, T. 125, p. 331.
- ROBBINS. — Action de la brucine sur les nerfs moteurs, *Bull. Thérap.*, 1879, T. 96, p. 239.
- SANTESSON. — Einige Bemerkungen über die Nervenendwirkung von Brucin und Strychnin. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.*, Leipz., 1894, XXXV, 57-58.
- J. SCOTT. — Brucine micro-réaction, Merck's Kep., N. Y., 1915, XXIV, 105.
- SKORYUKHOHH. — Brucine in eye practice, *Vestnik oftalmol.*, Kiev, 1903, XX, 83-89.
- A. SZTANKAY et L. BÖSZE. — Ueber Chinium acthylphenylbarbituricum compositum. Ein neues hypnotikosedativum, *Pharmaz. Zentralhalle für Deustchland*, 1934, t. 75, p. 707.

- S. TAKATSUKI. — Effect of brucine on vegetative poisons acting upon isolated rabbit uterus. *Okyama-Igakkai Zasshi*, 44, p. 766-767 et 775, April 1932.
- TIFFENEAU et ANDELY. — Contribution à l'étude de la fonction hypnotique. *Bull. des Sc. Pharmacolog.*, mai 1921.
- L. WINTZENRIED. — Recherches expérimentales relatives à l'action physiologique de la brucine, 8° Genève, 1882.
-

